

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. März 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/024205 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 29/16

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/010049

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. September 2003 (10.09.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 41 962.0 10. September 2002 (10.09.2002) DE
103 31 324.9 10. Juli 2003 (10.07.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PROF. DR. JOSEF-PETER GUGGENBICHLER, DR. CHRISTOPH CICHOS GBR [DE/DE]; Antimicrobial Argentum Technologies, Bavariaring 15, 80336 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GUGGENBICHLER, Josef-Peter [DE/DE]; Bavariaring 15, 80336 München (DE). CICHOS, Christoph [DE/DE]; Tschaikowskistr. 91, 09599 Freiberg (DE).

(74) Anwalt: König Szyuka von Renesse; Lohengrinstrasse 11, 40549 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHODS FOR PRODUCING AN ANTI-MICROBIAL PLASTIC PRODUCT

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES ANTIMIKROBIELLEN KUNSTSTOFFPRODUKTES

(57) Abstract: The invention relates to methods for producing anti-microbial plastic products containing metal, in addition to plastic products obtained by said method, in particular plastic products for medical use.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von metallhaltigen antimikrobiellen Kunststoffprodukten sowie durch das Verfahren erhältliche Kunststoffprodukte, insbesondere Kunststoffprodukte für den medizinischen Bedarf.

BEST AVAILABLE COPY



WO 2004/024205 A1

Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung metallhaltiger antimikrobieller Kunststoffprodukte sowie durch das Verfahren erhältliche Produkte, insbesondere Produkte für den medizinischen Bedarf.

10 Kunststoffgegenstände werden im medizinischen Bereich sehr häufig und für verschiedenste Zwecke verwendet. Problematisch bei der Verwendung von Kunststoffprodukten für medizinische Zwecke ist die leichte Besiedelbarkeit der Kunststoffe mit Keimen. Die Keime setzen sich auf der Kunststoffoberfläche fest und bilden einen "Biofilm". Die Folge der
15 Verwendung eines mit Mikroorganismen besiedelten Kunststoffgegenstandes sind oft Infektionen. Es ist bekannt, dass die Verwendung von Kathetern und Kanülen aus Kunststoffen leicht zu einer Infektion durch Einwanderung von Bakterien führen kann. Besonders gravierend und häufig sind solche Infektionen u.a. bei zentralvenösen
20 Kurz-, Mittel- und Langzeitkathetern sowie im urologischen Bereich, wo Harnröhrenkatheter und Ureterenkatheter routinemäßig verwendet werden und bei ableitenden Ventikelsystemen. So sterben alleine in der Bundesrepublik Deutschland täglich ungefähr 12 bis 15 Patienten infolge von Infektionen, die auf die Verwendung von mikrobiell verunreinigten
25 Kathetern zurückzuführen sind.

Bislang wurden zahlreiche Versuche unternommen, die Besiedelung von Kunststoffgegenständen und somit Infektionen zu verhindern. WO87/03495 und WO89/04682 beschreiben die Imprägnierung von
30 medizinischen Vorrichtungen bzw. Implantaten mit Antibiotika. Problematisch bei der Imprägnierung mit Antibiotika ist allerdings die Bildung und Selektion von resistenten Mikroorganismen.

Ein weiterer Ansatz zur Verringerung von Infektionen bei der Verwendung von Kunststoffprodukten ist die Verwendung von Metallen oder Metalllegierungen, z.B. bei Kathetern (DE 40 41 721, DE 27 20 776 und DE 33 02 567). Von besonderer Bedeutung ist hierbei die antimikrobielle
5 Eigenschaft von Silber. Bereits Spuren von Silber und seinen Salzen zeigen eine bakteriostatische und bakterizide Wirkung. US 4 054 139 offenbart einen Katheter, bei dem zur Infektionsprophylaxe ein silberhaltiges, oligodynamisches Material auf innere und äußere Oberflächen appliziert wurde. Allerdings gelang es in den beschriebenen Ansätzen bislang nicht,
10 in jeder Hinsicht, insbesondere bei Beginn der Benutzung zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der Sterilität mit der Imprägnierung von Kunststoffprodukten zu erzielen.

Ein Verfahren zur Herstellung von antimikrobiellen Kunststoffkörpern mit
15 verbessertem Langzeitverhalten wird in WO01/09229 beschrieben.

In einer klinischen Prüfung der in WO 01/09229 beschriebenen Katheter konnte eine Reduktion septischer Komplikationen um 88 % gegenüber den durch herkömmliche Katheter verursachten Infektionen beobachtet werden.
20 Das bedeutet, dass im Vergleich zur Verwendung der Kontrollkatheter, wobei 25 Fälle von Sepsis auftraten, die Sepsisfälle auf drei Fälle verringert werden konnten. Somit ist die Wirkung eines nach dem in WO 01/09229 offenbarten Verfahren hergestellten Katheters zwar gegenüber dem bisherigen Stand der Technik deutlich verbessert, aber auch bei der
25 Verwendung der in WO 01/09229 offenbarten Katheter wird eine Besiedelungsrate von 10 % beobachtet, zudem treten auch hier, insbesondere in den ersten Tagen nach der Implantation des Katheters Infektionen an der Eintrittsstelle des Katheters auf.

30 Somit ist es bislang nicht gelungen, eine mikrobielle Verunreinigung von medizinisch verwendeten Kunststoffprodukten, insbesondere von Kathetern in zufriedenstellendem Ausmaß zu verhindern.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist somit die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Kunststoffprodukten, die eine zufriedenstellende antimikrobielle Wirksamkeit aufweisen.

- 5 Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes, umfassend
- A) Bilden eines Vorprodukts,
 - B) Behandeln von mindestens einem Bestandteil des Vorproduktes mit einem antimikrobiellen Metallkolloid, und
 - 10 C) Zusetzen eines löslichen oder schwerlöslichen Salzes eines antimikrobiellen Metalls.

Überraschenderweise ergibt die Kombination aus einem antimikrobiellen Metallkolloid und einem löslichen, bevorzugt schwerlöslichen Salz eines antimikrobiellen Metalls eine zufriedenstellende antimikrobielle Wirksamkeit. Neben einer ausreichenden Langzeitwirkung wird mit den erfindungsgemäßen Kunststoffprodukten auch eine deutlich verbesserte Sofortwirkung gegenüber Mikroorganismen erreicht. Insbesondere ist die antimikrobielle Wirksamkeit zu Beginn wesentlich verbessert gegenüber einem Kunststoffprodukt des Standes der Technik, wie beispielsweise in WO 01/09229 beschrieben. So kann im direkten Vergleich der Kunststoffprodukte hergestellt gemäß WO 01/09229 und der erfindungsgemäßen Kunststoffprodukte eine deutlich höhere antimikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kunststoffprodukte gezeigt werden (vgl. Tabelle 1).

Die Kunststoffprodukte gemäß der vorliegenden Erfindung besitzen zudem keine erhöhte Cytotoxizität gegenüber Produkten des Standes der Technik, ein weiterer Vorteil ist es, dass bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Kunststoffprodukte keine Thrombogenität beobachtet wird.

Antimikrobielle Kunststoffprodukte im Sinne der Erfindung sind Produkte, die eine Wirksamkeit gegen Mikroorganismen aufweisen, insbesondere gegen Bakterien oder/und Pilze. Dabei kann es sich sowohl um eine bakteriostatische Wirkung als auch um eine bakterizide Wirkung handeln.

5

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann prinzipiell jedes beliebige antimikrobielle Kunststoffprodukt hergestellt werden, bevorzugt werden Produkte hergestellt, die im medizinischen Bereich Verwendung finden. Dabei kann es sich beispielsweise um Katheter, Schläuche, Tuben, insbesondere endotracheale Tuben, in der Urologie verwendete Gegenstände, Knochenzement, bevorzugt Knochenzement, der aus Methylacrylat besteht, Goretexgewebe, Zahnbürsten, Silikonkunststoffe, Kunststofffolien, Textilien, beispielsweise zur Herstellung von Berufskleidung, Windeln oder/und Teile davon handeln. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Katheter hergestellt.

Als Ausgangsmaterialien zur Herstellung der erfindungsgemäßen antimikrobiellen Kunststoffprodukte können beliebige polymere Verbindungen eingesetzt werden, die im medizinischen Bereich üblicherweise Verwendung finden. Bevorzugte Polymere sind z.B. Polyurethane, Polyethylen, Polypropylen, vernetzte Polysiloxane, Polymere auf (Meth)acrylat-Basis, Cellulose und Cellulose-Derivate, Polycarbonate, ABS, Tetrafluorethylenpolymere, Polyethylenterephthalate sowie die entsprechenden Copolymere. Besonders bevorzugt werden Polyurethan, Polyethylen und Polypropylen sowie Polyethylen/Polypropylen-Copolymere verwendet, am meisten bevorzugt ist Polyurethan.

Neben einem oder mehreren polymeren Materialien kann das Vorprodukt weitere Additive umfassen. Additive können beispielsweise anorganische oder organische Substanzen sein. Das Vorprodukt kann alle anorganischen als auch organischen Substanzen umfassen, die inert und medizinisch

unbedenklich sind, so wie beispielsweise Bariumsulfat, Calciumsulfat, Strontiumsulfat, Titandioxid, Aluminiumoxid, Silicumdioxid, Zeolithe, Calciumfluorid (CaF_2), Glimmer, Talk, pyrogene Kieselsäure, Calciumhydroxylapatit, Kaolin, Zirkon oder/und Mikrocellulose. Bevorzugt
5 verwendete anorganische Substanzen sind Bariumsulfat, welches gleichzeitig als Röntgenkontrastmittel für besondere Anwendungsformen eingesetzt werden kann, und Zirkon.

Im erfindungsgemäßen Verfahren werden ein oder mehrere Bestandteile
10 des Vorproduktes mit einem Metallkolloid behandelt. Hierbei können ein oder mehrere polymere Materialien oder/und ein oder mehrere anorganische bzw. organische Teilchen mit dem Metallkolloid behandelt werden. Die Trägermaterialien für das Metallkolloid können im Vorprodukt in einer Menge von etwa 5 bis 50 Gew.-% vorliegen. Wenn Bariumsulfat als
15 Trägermaterial eingesetzt wird, liegt es gebräuchlicherweise in einer Menge von etwa 5 bis 30 Gew.-% vor, besonders bevorzugt in einer Menge von etwa 20 Gew.-%. Bei der Verwendung von Silicumdioxid als Trägermaterial liegt dieses in einer Menge von etwa 30 bis 50 Gew.-%, bevorzugt etwa 40 Gew.-% vor.

20 Das Metallkolloid, mit dem ein oder mehrere Bestandteile des Vorprodukts behandelt werden, wird geeigneterweise durch Reduktion von Metallsalzlösungen hergestellt. Bei der Verwendung von Silber wird dieses beispielsweise als ammoniakalische Silbernitratlösung mit einem
25 Reduktionsmittel versetzt. Zur Stabilisierung des entstehenden Metallkolloids können gegebenenfalls zusätzlich Schutzstoffe wie Gelatine, Kieselsäure, Stärke, Dextrin, Gummi Arabicum, Polyvinylalkohol oder Komplexbildner wie Ethylendiamintetraessigsäure eingesetzt werden. Vorzugsweise wird ohne Schutzstoffe gearbeitet. Geeignete
30 Reduktionsmittel sind beispielsweise Aldehyde (z.B. Acetaldehyd), Aldosen (z.B. Glucose), Chinone (z.B. Hydrochinon), anorganische komplexe Hydride (Natrium- oder Kaliumboranat), reduzierende

Stickstoffverbindungen (z.B. Hydrazin, Polyethylenimin), Ascorbinsäure, Weinsäure sowie Zitronensäure.

5 Durch Variation der Reduktionsmittel sowie Variation oder Weglassen der Stabilisatoren kann zudem die Färbung des beschichteten Trägermaterials gesteuert werden.

10 Für das erfindungsgemäße Verfahren sind alle antimikrobiell wirkenden Metalle, so wie beispielsweise Silber, Kupfer, Gold, Zink, Zirkonium, Wismut (Bismut) oder Cer sowie Gemische davon geeignet. Besonders bevorzugt ist Silber, welches eine hohe antimikrobielle Wirksamkeit aufweist. Weiterhin wird bevorzugt Kupfer verwendet, wodurch vorteilhafterweise auch eine Wirksamkeit gegenüber Pilzen erreicht wird.

15 Die Menge des Metallkolloids beträgt vorteilhafterweise etwa 0,1 bis 10, bevorzugt etwa 0,5 bis 5 Gew.-%.

20 Das Aufbringen des Metallkolloids auf einen oder mehrere Bestandteile des Vorprodukts kann entweder in einem Schritt erfolgen oder kann von einer Trocknung gefolgt werden und mehrmals wiederholt werden. Mit beiden Methoden kann eine sehr hohe Metallkonzentration erreicht werden. Durch Variation der Reduktionsmittel sowie Variation oder Weglassen der Stabilisatoren kann die Partikelgröße des Metalls gesteuert werden. Wenn Silber als Metallkolloid verwendet wird, liegt die bevorzugte Teilchengröße
25 im Bereich von 10 bis 50 nm. Silber dieser Teilchengröße wird als Nanosilber bezeichnet. In einer bevorzugten Ausführungsform wird nach der Zugabe des Reduktionsmittels und der Abscheidung des Nanosilbers in der Lösung verbliebenes Silber durch Zugabe von Phosphorsäure als Silberphosphat gefällt, welches nachstehend als "Silberphosphat in statu nascendi" bezeichnet wird und sich durch besonders raschen Eintritt der
30 antimikrobiellen Wirkung auszeichnet.

Die Menge des Metallkolloids wird so gewählt, dass ein ausreichender Teil der Oberfläche des Kunststoffproduktes aus Metallteilchen besteht, um eine antimikrobielle Wirksamkeit zu erreichen.

5 Erfindungsgemäß wird dem Vorprodukt weiterhin ein lösliches oder schwerlösliches Salz eines antimikrobiellen Metalls zugesetzt. Hierbei handelt es sich bevorzugt um ein Silbersalz, Zinksalz, Kupfersalz, Cersalz, Platinsalz, Zirkoniumsalz, Wismutsalz oder/und Goldsalz sowie Gemische davon. Besonders bevorzugt wird ein Silbersalz, insbesondere Silbersulfat
10 oder/und Silberphosphat in statu nascendi, verwendet. Grundsätzlich sind alle löslichen oder schwerlöslichen Salze antimikrobiell wirksamer Metalle geeignet, die gegenüber Lichteinwirkung beständig und physiologisch unbedenklich sind. Die Menge des verwendeten Metallsalzes kann von 0,1 bis 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Vorproduktes betragen,
15 bevorzugt von 0,5 bis 1 Gew.-%.

Nach dem Mischen der zumindest teilweise mit einem Metallkolloid behandelten Bestandteile des Vorproduktes mit dem schwerlöslichen Metallsalz wird das erhaltene Gemisch weiterverarbeitet, um ein
20 Kunststoffprodukt zu erhalten. Dies kann beispielsweise durch Extrudieren, Spritzgießen, Mischen, Kneten oder (Heiß-)Pressen erfolgen. Bevorzugte Formungsverfahren sind Extrudieren sowie Spritzgießen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind
25 Kunststoffprodukte, die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlich sind. Bevorzugt handelt es sich um Kunststoffprodukte, die im medizinischen Bereich Verwendung finden. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden durch das erfindungsgemäße Verfahren Katheter hergestellt.

Beispiele für die bevorzugten Medizinprodukte sind Venenkatheter zur Kurzzeitimplantation, bei denen sowohl die Außenseite des Katheters als auch jedes Lumen innen, der Luer Lock und der Verteiler aus dem erfindungsgemäß erhaltenen Material bestehen. Versuche haben gezeigt, dass eine Inokulumgröße von 10^9 Keimen, mit denen die Oberfläche kontaminiert wurde, innerhalb von weniger als 9 Stunden vollständig eliminiert wird. Weiterhin sind periphere Venenkanülen, Sheldon-Katheter zur Implantation über 6 Wochen zur Hämodialyse, Hickman-Typ-Katheter zur Langzeitimplantation mit einem aus erfindungsgemäß hergestellten Material bestehenden Cuff (Antimikrobielle Wirksamkeit mindestens 1 Jahr festgestellt), Portkatheter, wobei mindestens die Portkammer aus erfindungsgemäß hergestelltem Material besteht, zweckmäßig auch alle weiteren Bestandteile desselben, ableitende Ventrikelkatheter (minimale Wirksamkeitsdauer 3 Jahre), Blasenkathe- ter, Cystostomie, Nephrostomiekatheter, Uretherstents (z.B. aus Polyurethan- oder Silikongrundmaterial; zweckmäßig besteht auch das gesamte Harnsammelsystem und die Konnektoren aus diesem Material), Thoraxdrainagen sowie das angeschlossene Saugsystem, endotracheale Tuben, Tenckhof-Katheter mit Cuff, Knochenzemente (z.B. auf Basis von Methylacrylat), Zahnbürsten (Borsten und Griff), chirurgisches Nahtmaterial, Fadenmaterial zur Herstellung von antimikrobiellen Textilien, Lacke zur antimikrobiellen Beschichtung, z.B. von Schläuchen für Beatmung, antimikrobielle Wundabdeckungen und Dressings bei Brandverletzungen.

Im Folgenden werden bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden als polymeres Material Polyurethanpellets mit einer Größe von etwa 1 mm^3 verwendet. Ein weiterer Bestandteil des Vorprodukts ist Bariumsulfat, welches als Trägermaterial fungiert. Auf dem Bariumsulfat sind etwa 3 bis 10 Gew.-%,

gegebenenfalls auch mehr Nanosilber abgeschieden. Außerdem umfasst das Vorprodukt etwa 0,5 bis 1 Gew.-% Silbersulfat oder Silberphosphat, insbesondere in statu nascendi. Die Bestandteile des Vorproduktes werden gemischt, die weitere Verarbeitung kann durch Extrudieren erfolgen.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird als Metallsalz eine Kombination aus Silber und Kupfer in einem Silber/Kupfer-Verhältnis von etwa 2:1 verwendet. Diese Kombination besitzt vorteilhafterweise auch eine zufriedenstellende mikrobielle Wirksamkeit gegenüber Pilzen.

10

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird eine Kombination aus einem Metallkolloid, besonders bevorzugt Nanosilber, und Zirkonsilikat verwendet. Besonders geeignet sind Gewichtsverhältnisse Silber zu Zirkonsilikat von 1:1-10.

15

Die Erfindung wird weiterhin durch die nachfolgenden Figuren und Beispiele veranschaulicht.

Die Figuren 1 bis 3 zeigen Ergebnisse von Versuchen zur antimikrobiellen Wirksamkeit. Als Mikroorganismus wurde jeweils Staphylokokkus epidermidis ATCC 14 990 mit einer Ausgangskeimzahl von 5×10^7 CFU/ml verwendet.

20

In dem in Figur 1 gezeigten Versuchsansatz wurden 0,8 % Nanosilber und 0,5 % Silbersulfat verwendet.

25

In dem in Figur 2 gezeigten Versuchsansatz wurden 0,8 % Nanosilber und 1,0 % Silbersulfat eingesetzt.

Figur 3 zeigt einen Versuchsansatz, worin 0,8 % Nanosilber und kein zusätzliches Silbersulfat eingesetzt wurde.

30

Beispiele:**Vergleichsbeispiel 1: Handelsüblicher Kunststoff gemäß WO 01/09299****A: Herstellung eines Silberkolloids**

5 In 100 ml destilliertem Wasser werden 1,0 g (5,88 mmol) AgNO_3 p.a. gelöst, die Lösung wird mit 1,0 ml (14,71 mmol) 25 %-igem NH_3 -Wasser versetzt. Zu dieser Lösung wird zur Darstellung des Silberkolloids bei 40 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten langsam eine Lösung aus 258,7 mg (5,88 mmol, 330 μl) Acetaldehyd in 50 ml aqua dest. getropft.

10

B: Beschichtung von Polyurethanpellets

10 Minuten nach dem Beenden des Zutropfens, wie in Beispiel 1 beschrieben, werden ca. 50 g Polyurethanpellets aus Tecothane TT-1085A zugesetzt und zur Beschichtung mit kolloidalem Silber zunächst für 2
15 Stunden bei 40 °C und anschließend für 3 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Das Silberkolloid wird durch rasche Filtration über einen Faltenfilter mit geeigneter Porengröße abgetrennt, die Pellets werden noch einmal mit dem Filtrat nachgewaschen und die noch feuchten Pellets werden in eine Abdampfschale überführt. Nach dem Entfernen
20 überschüssiger nicht am Polymer haftender Silberkolloidlösung erfolgt eine Trocknung für 10 Stunden bei 70 °C.

Beispiel 2: Kunststoff mit verbesserter antimikrobieller Wirksamkeit.**A: Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat**

25 In 360 ml destilliertem Wasser werden bei 50 °C nacheinander gelöst: 0,6 g Gelatine und 6,0 g AgNO_3 . Die Lösung wird mit 7,8 ml 25 %-iger wässriger Ammoniaklösung versetzt. Unter kräftigem Rühren wird bei 50 °C langsam eine Lösung aus 3,18 g wasserfreier Glucose, in 120 ml destilliertem Wasser gelöst, zudosiert. Wenn etwa die Hälfte der
30 Glucosemenge zugetropft wurde, werden in das bereits gebildete Silberkolloid unter starkem Rühren 100 g Bariumsulfat eingetragen, und die Glucosedosierung wird fortgesetzt. Nach Beendigung der Glucosezugabe

wird die Suspension noch für weitere 2 Stunden zunächst bei 50 °C und danach noch 3 Stunden bei 70 °C turbinert.

Anschließend wird der Feststoff durch Filtration oder Zentrifugation von der Flüssigkeit getrennt. Der Feststoff wird mehrfach bis zur Elektrolytfreiheit mit Reinstwasser gewaschen, filtriert, bei 70 °C bis 80 °C getrocknet und fein zerkleinert.

B: Zumischen von Silbersulfat

Dem getrockneten und zerkleinertem Bariumsulfat werden 2,5 Gew.-% bzw. 5 Gew.-% fein aufgemahlenes Silbersulfat zugefügt und intensiv vermischt.

C: Mischen der einzelnen Bestandteile

20 Gew.-% des beschichteten Bariumsulfat/Silbersulfatgemisches werden mit 77,6 Gew.-% Polyurethanpellets und 2,4 Gew.-% eines weiteren, anorganischen unbeschichteten Materials, z.B. Titandioxid, gründlich gemischt und das Gemisch wird einer weiteren Bearbeitung, z.B. einer Extrusion unterzogen.

Werden in Schritt B 2,5 Gew.-% Silbersulfat zugesetzt, erhält man den in Tabelle 1 unter A aufgeführten Kunststoff, werden in Schritt B 5 Gew.-% Silbersulfat zugegeben, wird der in Tabelle 1 unter B aufgeführte Kunststoff erhalten.

Beispiel 3: Kunststoff mit verbesserter antimikrobieller Wirksamkeit

A: Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat

In 1080 ml destilliertem Wasser werden bei 50 °C 18 g AgNO_3 gelöst und 200 g Bariumsulfat zugesetzt. Die Suspension wird für ca. 20 Minuten kräftig gerührt und danach mit 23,4 ml einer 25 %-igen wässrigen Ammoniaklösung versetzt.

Unter ständigem Rühren werden bei gleichbleibender Temperatur 9,6 g wasserfreie Glucose in 360 ml gelöst langsam zugetropft. Nach Beendigung der Glucosedosierung wird analog Beispiel 2A bis zur Mahlung des getrockneten Bariumsulfates weiterverfahren.

5

B: Zumischen von Silbersulfat

Die Zumischung von Silbersulfat erfolgt analog Beispiel 2 B.

C: Mischen der einzelnen Bestandteile

10 Analog Beispiel 2 wird das mit Silbersulfat vermischte Bariumsulfat mit den anderen Bestandteilen gemischt und weiterverarbeitet.

Beispiel 4: Bestimmung der antimikrobiellen Wirksamkeit

15 Zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kunststoffe wurden Proben der entsprechenden Kunststoffe mit einer verschiedenen Keime enthaltenden Trypcase-Soy-Broth-Nährlösung bei 37 °C inkubiert.

Verwendete Mikroorganismen:

20

Staphylokokkus epidermidis (S. epidermidis) ATCC 14 990,

S. epidermidis, frisches klinisches Isolat von einem Patienten mit einer Katheter-assoziierten Sepsis,

Staphylokokkus aureus (S. aureus) ATCC 25923,

25 Escherichia coli (E.coli), frisches klinisches Isolat von einem Patienten mit einer Katheter-assoziierten Sepsis,

Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa), frisches klinisches Isolat von einem Patienten mit einer Katheter-assoziierten Sepsis.

30 Die Keimzahl wurde entweder auf 5×10^7 colony forming units (CFU)/ml (entspricht bei Staphylokokken einer OD von 0,30 bei 457 nm, bei P. aeruginosa und E. coli einer OD von 0,65) oder 10^9 CFU/ml (OD 0,65 für

Staphylokokken bei 475 nm, 1,2 für *P. aeruginosa* und *E. coli*) im Fotometer eingestellt. Parallel wurde eine Bestimmung der CFU/ml durch Serienverdünnung auf Agarplatten durchgeführt und die durch fotometrische Messung ermittelten Keimzahlen bestätigt.

5

Kunststoffmaterialien:

Es wurde Polyurethan (Tecoflex) verwendet, ein Material, aus dem praktisch alle implantierbaren zentralvenösen Katheter gefertigt werden. Dieses wurde mit Nanosilber (Partikelgröße 3 bis 5 nm) in einer Menge von
10 0,8 bzw. 1,3 Gew.-% und unterschiedlichen Konzentrationen von Silbersulfat (0,25, 0,5, 0,75 und 1,0 %) coextrudiert. Es wurden Stränge mit einem Außendurchmesser von 1,6 mm gefertigt. Davon wurden Pellets von jeweils 1 mm Länge abgeschnitten, 10 Pellets ergeben eine Oberfläche von etwa 1 cm² bzw. 50 Pellets ergeben eine Oberfläche von 5 cm².

15

Testmethode:

Die Kunststoffstückchen (entweder mit einer Oberfläche von 1 cm² oder 5 cm⁵) wurden in eine Suspension mit entweder 5 x 10⁷ CFU/ml oder 10⁹ CFU/ml der oben beschriebenen Keime in physiologischer Kochsalzlösung
20 eingebracht. Die Eprouvetten wurden mit einer Geschwindigkeit von 120 Rotationen/Minute geschüttelt. Zu Beginn der Untersuchung (Ausgangskeimzahl) und nach 6, 12, (18), 24, 36 und (48) Stunden wurde jeweils 1 Öse (2 µl) entnommen und auf eine Agarplatte (Müller Hinton Agar) ausgestrichen. Die Platten wurden bei 37 °C für 24 Stunden
25 bebrütet. Anschließend wurde die Keimzahl auf der Agarplatte durch Zählung der Kolonien bestimmt.

Alle Versuche wurden dreifach wiederholt, die folgenden Daten stellen jeweils die Mittelwerte der drei korrespondierenden Versuchsansätze dar.

30

Ergebnisse:

In der folgenden Tabelle 1 sind die ermittelten Kolonienzahlen des Testversuchs, die mit *S. epidermidis* ATCC 14 990 erhalten wurden, aufgelistet.

Tabelle 1

A 0,8 % Nanosilber, 0,5 % Silbersulfat,

10	<u>Zeit in Stunden</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>12</u>	<u>24</u>	<u>36</u>	<u>48</u>
	5 x 10 ⁷ CFU/ml						
	1 cm ² *	5 x 10 ⁷	2 x 10 ³	10 ³	0	0	-
	5 cm ²	5 x 10 ⁷	10 ³	0	0	0	-
15	10 ⁹ CFU						
	1 cm ²	10 ⁹	10 ⁷	0	0	0	-
	5 cm ²	10 ⁹	10 ⁵	0	0	0	-

B 0,8 % Nanosilber, 1,0 % Silbersulfat

20	<u>Zeit in Stunden</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>12</u>	<u>24</u>	<u>36</u>	<u>48</u>
	5 x 10 ⁷ CFU/ml						
	1 cm ²	5 x 10 ⁷	10 ⁴	0	0	0	-
	5 cm ²	5 x 10 ⁷	10 ³	0	0	0	-
25	10 ⁹ CFU						
	1 cm ²	10 ⁹	10 ⁶	10 ²	0	0	-
	5 cm ² **	10 ⁹	10 ⁴	0	0	0	-

C 0,8 Nanosilber (handesüblicher Kunststoff gemäß WO 01/09229; Fa. Medex)

30	<u>Zeit in Stunden</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>12</u>	<u>24</u>	<u>36</u>	<u>48</u>
	5 x 10 ⁷ CFU/ml						
35	1 cm ²	5 x 10 ⁷	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁴	10 ³	0
	5 cm ²	5 x 10 ⁷	10 ⁶	10 ⁵	10 ³	10 ²	0
	10 ⁹ CFU						
	1 cm ²	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁸ +
40	5 cm ² ***	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁹	10 ⁶ +

* schwaches Wachstum der Kolonien nach 48 Stunden Bebrütung

* in Figur 1 abgebildet

** in Figur 2 abgebildet

*** in Figur 3 abgebildet

5 Ein entsprechendes Wachstumsverhalten zeigten auch der Wildstamm von S. epidermidis, S. aureus ATCC 25923 sowie E. coli und P. aeruginosa. Die Testversuche zeigten, dass die Zugabe von Silbersulfat die sofortige antimikrobielle Wirksamkeit deutlich steigert (Vergleich von A oder B gegenüber C). Die Steigerung der Wirksamkeit durch Zugabe von
10 Silbersulfat ist dosisabhängig, jedoch kann bereits bei der Zugabe von 0,5 % Silbersulfat eine Wirksamkeit beobachtet werden. Der erfindungsgemäße Kunststoff zeigt eine deutlich verbesserte antimikrobielle Wirksamkeit im Vergleich zu einem Kunststoff, der lediglich Nanosilber enthält (Ansatz C). Bei dem getesteten Kunststoff des Standes der Technik (gemäß WO
15 01/09229) kann bei einer Ausgangskeimzahl von 5×10^7 CFU/ml erst nach 48 Stunden eine Sterilität beobachtet werden. Bei einer Ausgangskeimzahl von 10^9 CFU/ml tritt selbst nach 48 Stunden noch ein schwaches Wachstum der Kolonien auf.

20 Beispiel 5

Untersuchung von Zirkonsilikat-haltigem Trägermaterial

Das Trägermaterial Bariumsulfat wird in einer ersten Versuchsreihe mit 20 Gew.-% Zirkonsilikat, in einer zweiten Versuchsreihe mit 20 Gew.-% Nanosilber und 20 Gew.-% Zirkonsilikat versetzt. Die so erhaltenen
25 Mischungen werden mit unterschiedlichen Mengen an Keimen versetzt und dann das Keimwachstum über 48 Stunden aufgezeichnet.

Zeit	Zirkonsilikat ohne Silber Keimzahl/ml				Zirkonsilikat mit Nanosilber Keimzahl/ml			
	10^9	10^8	10^7	10^6	10^9	10^8	10^7	10^6
0								
2 h	+	+	+	-	+	+/-	-	-
3 h	+	+	+	-	+	+/-	-	-
6 h	+	+	+/-	-	+	-	-	-
12 h	+	+/-	-	-	+	-	-	-
18 h	+	+/-	-	-	+	-	-	-
24 h	+	-	-	-	+	-	-	-
30 h	+	-	-	-	+	-	-	-
36 h	+	-	-	-	+	-	-	-
42 h	+	-	-	-	+/-	-	-	-
48 h	+	-	-	-	-	-	-	-

15 + = Wachstum

- = steril

+/- = kein Wachstum aber auch noch nicht steril

Beispiel 6

Vergleichende Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Zirkoniumsilikat auf Bariumsulfat als Träger alleine oder mit Nanosilber

5

Zeit (Std).	1	2	3	4	6	9	12
Kontrolle (Keimzahl/ml)	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9
1 % Zirkoniumsilikat auf Bariumsulfat	10^9	10^8	10^8	10^7	10^7	10^6	10^5
0,1 % Zirkoniumsilikat auf Bariumsulfat	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^8
1 % Zirkoniumsilikat + 5 % Nanosilber auf Bariumsulfat	10^8	10^6	-	-	-	-	-
0,1 % Zirkoniumsilikat + 5 % Nanosilber auf Bariumsulfat	10^9	10^7	10^5	-	-	-	-
1 % Zirkoniumsilikat und 3,5 % Nanosilber auf BaSO_4	10^9	10^8	10^6	-	-	-	-
0,1 % Zirkoniumsilikat + 3,5 % Nanosilber auf Bariumsulfat	10^9	10^9	10^7	10^6	10^6	10^5	-

30

Beispiel 7

Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit bei Verwendung von Nanosilber und Silberphosphat in statu nascendi auf Bariumsulfatträger (3,6 % Ag; 5 % Silberphosphat

35

Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat und Erzeugung von feinstverteiltem Silberphosphat in statu nascendi

In 360 ml destilliertem Wasser werden bei 50 °C 14,45 g Silbernitrat gelöst und anschließend unter kräftigem Rühren 100 g Bariumsulfat

eingetragen. Die Suspension wird ca. 20 Minuten gerührt. Danach werden 19,3 ml einer 25 %-igen Ammoniaklösung zugesetzt.

5 Unter ständigem Rühren und bei gleichbleibender Temperatur wird in die Suspension langsam eine Lösung aus 5,25 g Glucosemonohydrat in 182 ml destilliertem Wasser dosiert. Nach Beendigung der Glucosezugabe wird weiter 2 bis 4 Stunden bei 50 °C gerührt und schließlich mit ca. 50 ml einer 0,1 molaren Phosphorsäure das noch vorhandene nicht reduzierte Silber gefällt und die Suspension auf pH = ca. 6 gebracht.

10

Das Rühren wird bis zur Abkühlung auf Zimmertemperatur fortgesetzt. Anschließend erfolgt die Feststoffabtrennung durch Sedimentation, Filtration oder Zentrifugation.

15 Der erhaltene Feststoff wird bis zur Elektrolytfreiheit mehrfach mit Reinstwasser gewaschen und zuletzt bei 70 bis 80 °C im Trockenschrank getrocknet und gegebenenfalls nach dem Trocknen zerkleinert.

20 Das auf diese Weise hergestellte Produkt ist von weißgrauer Farbe. es hat die Zusammensetzung 3,6 % Nanosilber, 5 % Silberphosphat auf BaSO₄. Die Keimzahl bei einer Konzentration von 1 % bzw. 0,1 % wurde gemäß Beispiel 4 bestimmt:

Zeit (Std)	1	2	3
25 1 %	10 ⁷	10 ⁵	
0,1 %	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶

Beispiel 8

A: Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat

30 In 360 ml auf 50 °C erwärmtem destilliertem Wasser werden 9 g Silbernitrat gelöst und unter kräftigem Rühren 100 g Bariumsulfat

eingetragen. Nach 20 Minuten Rühren werden 12 ml einer 25 %-igen Ammoniaklösung zugesetzt.

Anschließend wird bei gleichbleibender Temperatur eine Lösung aus 5,25 g Glucosemonohydrat in 182 ml destilliertem Wasser langsam zudosiert. Nach Beendigung der Glucosedosierung wird die Suspension noch weitere 2 bis 4 Stunden bei 50 °C und anschließend noch 1 bis 3 Stunden bei 70 °C gerührt.

Nach der kompletten Reaktion wird der Feststoff aus der wässrigen Phase abgetrennt und bis zur Elektrolytfreiheit noch mehrmals mit Reinstwasser oder destilliertem Wasser gewaschen. Der gewaschene Feststoff wird bei 70 bis 80 °C im Trockenschrank getrocknet und danach auf die Primärkorngröße zerkleinert.

B: Zumischen von Silberphosphat

Dem nach A erhaltenen Feststoff wird die gewünschte Menge (1 bis 5 Gew.-%) reinstes Silberphosphat zugesetzt und intensiv vermischt. Die Untersuchung wie in Beispiel 4 beschrieben ergab ebenso gute Resultate wie in Beispiel 7 gezeigt.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen
Kunststoffproduktes, umfassend
A) Bilden eines Vorprodukts,
B) Behandeln von mindestens einem Bestandteil des
Vorproduktes mit einem antimikrobiellen Metallkolloid, und
C) Zusetzen eines löslichen oder schwerlöslichen Salzes eines
antimikrobiellen Metalls.
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass das schwerlösliche Metallsalz ausgewählt ist aus der Gruppe,
bestehend aus Silbersalzen, Zinksalzen, Kupfersalzen, Cersalzen,
Zirkoniumsalzen, Wismutsalzen, Platinsalzen oder/und Goldsalzen.
3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallsalz Silbersulfat oder/und Silberphosphat umfasst.
4. Verfahren nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallsalz in einer Menge von 0,1 bis 1,0 Gew.-% bezogen
auf das Gesamtgewicht des Vorprodukts vorliegt.
5. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallsalz in einem Silber/Kupfer-Verhältnis von etwa 2:1
vorliegt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet,
dass das Vorprodukt ein oder mehrere polymere Materialien umfasst.

- 5 7. Verfahren nach Anspruch 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Vorprodukt Polyurethan umfasst.
- 10 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Vorprodukt weitere Additive umfasst.
- 15 9. Verfahren nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Additive anorganische oder organische Teilchen umfassen.
- 20 10. Verfahren nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass die anorganischen oder/und organischen Teilchen ausgewählt
sind aus der Gruppe, bestehend aus Bariumsulfat, Calciumsulfat,
Strontiumsulfat, Titandioxid, Aluminiumoxid, Siliciumdioxid, Zeolithe,
Calciumfluorid (CaF_2), Glimmer, Talk, pyrogene Kieselsäure,
Calciumhydroxylapatit, Kaolin oder/und Mikrocellulose.
- 25 11. Verfahren nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass die anorganischen Teilchen Bariumsulfat oder/und pyrogene
Kieselsäure umfassen.
- 30 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass polymere Materialien und anorganische Teilchen mit einem
Metallkolloid behandelt werden.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass anorganische Teilchen mit einem Metallkolloid behandelt werden.

5

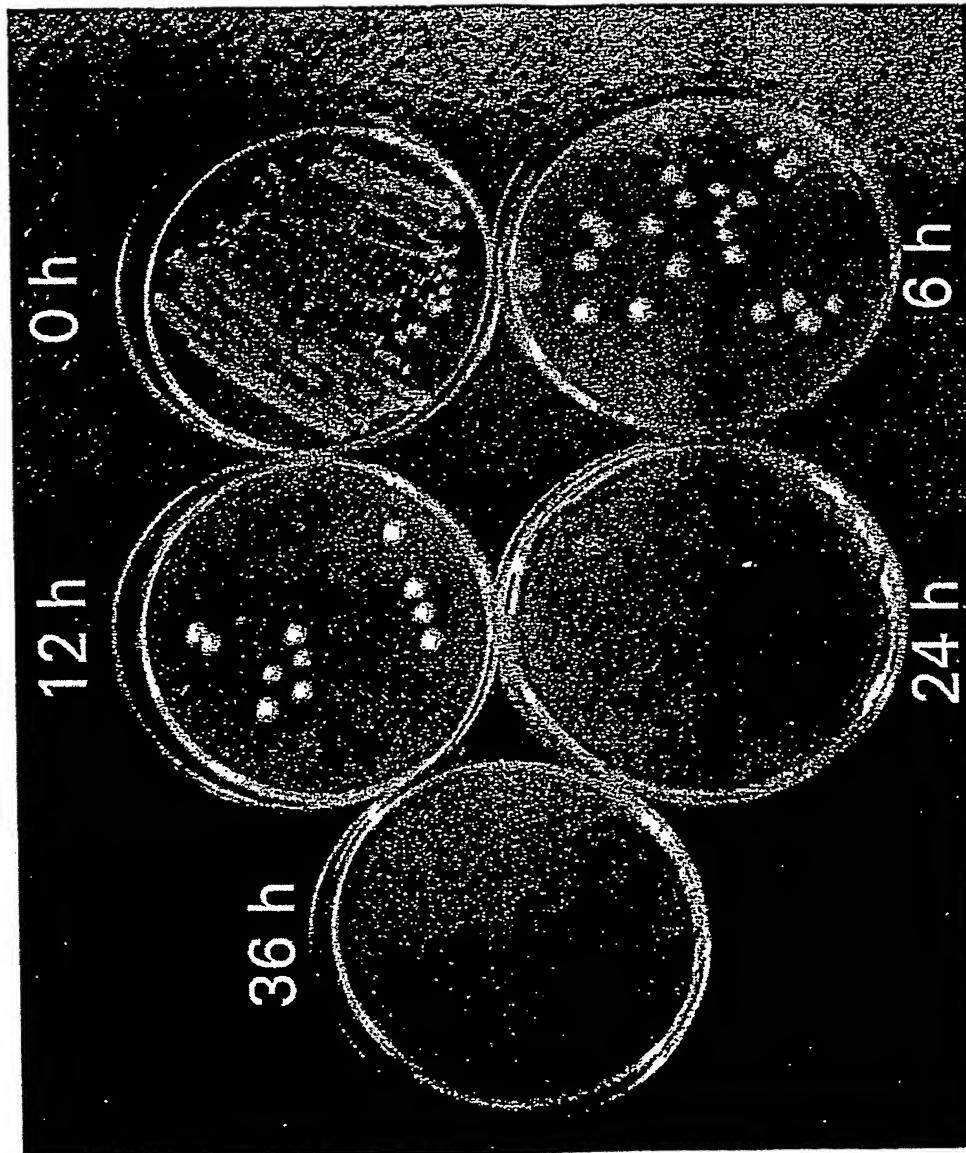
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallkolloid kolloidales Silber umfasst.

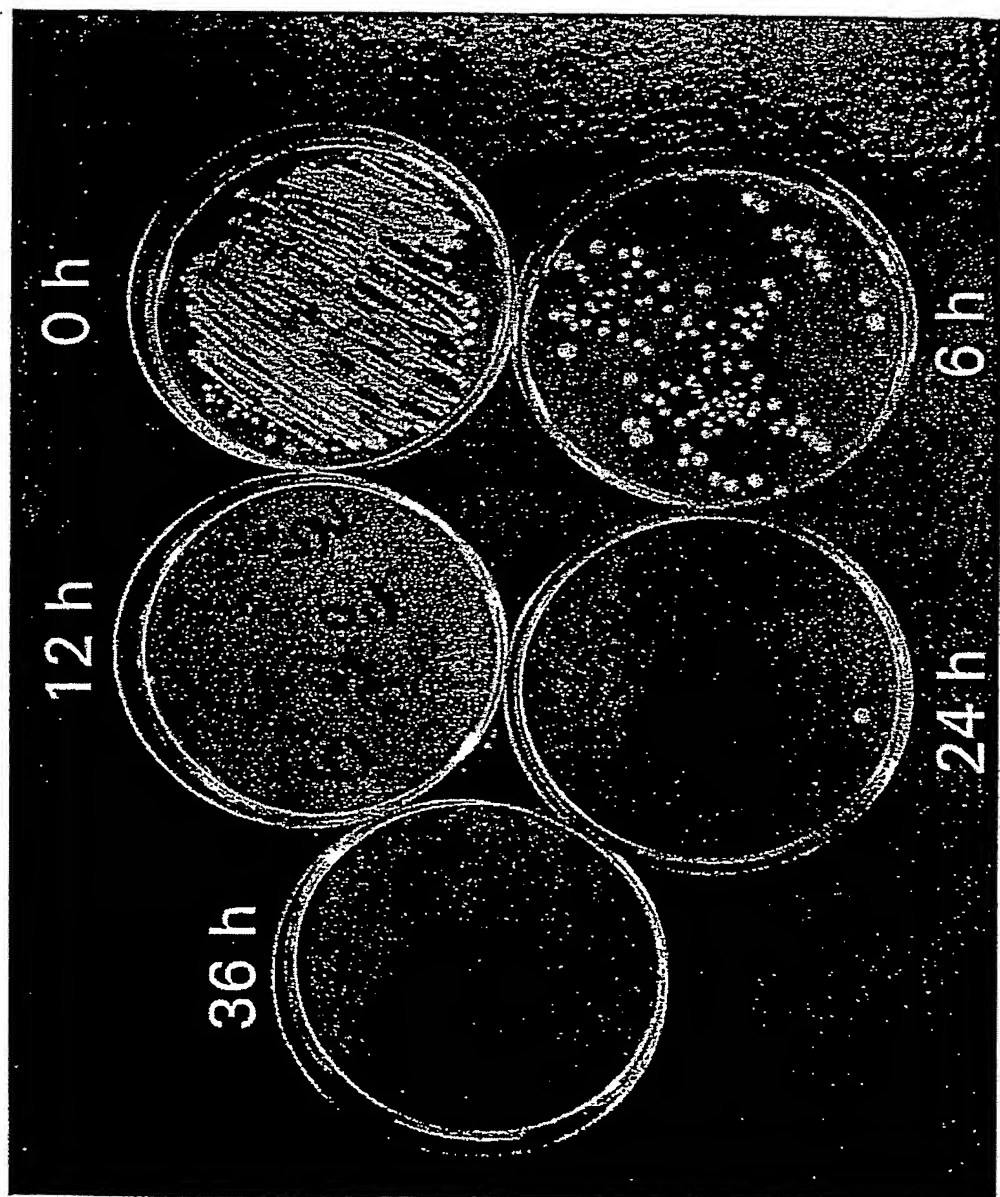
10

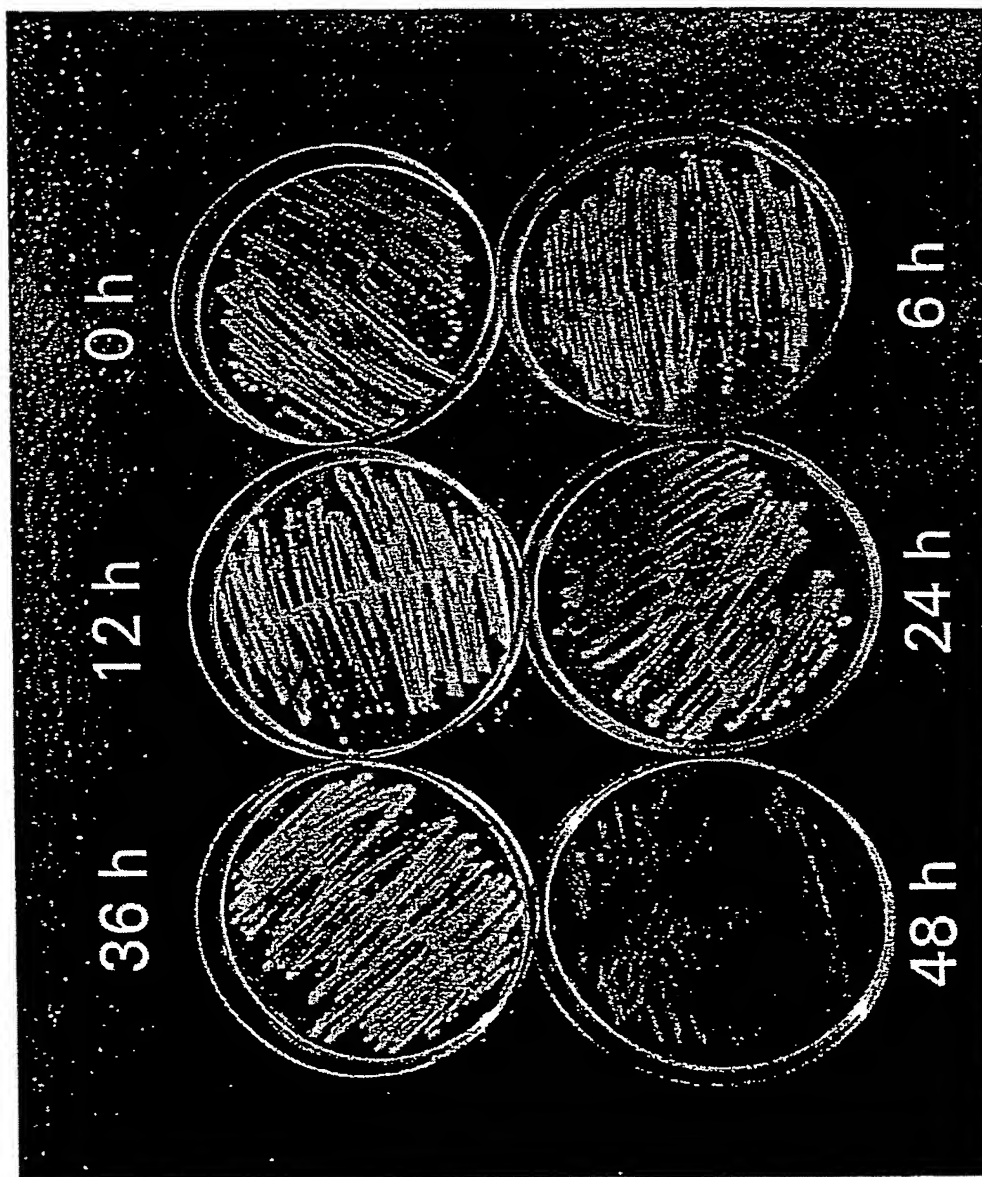
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Gemisch aus behandeltem Vorprodukt und schwerlöslichem Metallsalz durch Extrudieren, Spritzgießen, Mischen, Kneten oder (Heiß-) Pressen geformt wird.

15

16. Kunststoffprodukte, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 15.
17. Kunststoffprodukt nach Anspruch 16 in Form eines Katheters.

**Figur 1**

**Figur 2**



Figur 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10049

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L29/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 24839 A (ACRYMED ;GIBBINS BRUCE L (US); HOPMAN LANCE D (US)) 12 April 2001 (2001-04-12) page 14, line 17 - line 36 page 16, line 120 page 19, line 34 -page 21, line 6 claims 1,4,7-10,14,16-20; example 28	1-17
X	WO 01 43788 A (BARD INC C R) 21 June 2001 (2001-06-21) page 1, line 10 -page 2, line 2 page 10, line 6 -page 12, line 20 page 16, line 2 - line 4 page 17, line 16 - line 20 page 19, line 20 -page 22, line 6; example 14	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2003

Date of mailing of the international search report

28/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ganschow, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10049

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 199 36 059 A (GUGGENBICHLER J PETER ;HIRSCH ANDREAS (DE)) 1 February 2001 (2001-02-01) the whole document ---	1-17
A	WO 94 04202 A (KRALL THEODOR ;GUGGENBICHLER J PETER (DE); GIRISCH MONIKA (DE)) 3 March 1994 (1994-03-03) page 3, paragraph 3 -page 5, paragraph 1 claims 1-4,14,15 ---	1-17
A	WO 98 31404 A (ST JUDE MEDICAL) 23 July 1998 (1998-07-23) page 6, line 4 -page 7, line 20 page 8, line 23 -page 9, line 11 page 10, line 13 - line 24 claims 1,8 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10049

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0124839	A	12-04-2001	AU 7989100 A	10-05-2001
			EP 1216065 A1	26-06-2002
			WO 0124839 A1	12-04-2001
			US 6605751 B1	12-08-2003
WO 0143788	A	21-06-2001	AU 4508801 A	25-06-2001
			CA 2394214 A1	21-06-2001
			CN 1434729 T	06-08-2003
			EP 1265650 A2	18-12-2002
			JP 2003529630 T	07-10-2003
			WO 0143788 A2	21-06-2001
			US 2003049300 A1	13-03-2003
DE 19936059	A	01-02-2001	DE 19936059 A1	01-02-2001
			AU 6685900 A	19-02-2001
			CA 2380490 A1	08-02-2001
			WO 0109229 A1	08-02-2001
			EP 1210386 A1	05-06-2002
			JP 2003506511 T	18-02-2003
			US 2003049295 A1	13-03-2003
WO 9404202	A	03-03-1994	DE 4226810 C1	27-01-1994
			AT 162726 T	15-02-1998
			AU 4697693 A	15-03-1994
			WO 9404202 A1	03-03-1994
			DE 59308081 D1	05-03-1998
			EP 0655002 A1	31-05-1995
			US 5516480 A	14-05-1996
WO 9831404	A	23-07-1998	US 6013106 A	11-01-2000
			AU 5924298 A	07-08-1998
			BR 9807290 A	21-03-2000
			EP 1023089 A1	02-08-2000
			WO 9831404 A1	23-07-1998
			ZA 9800497 A	23-07-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen
PCT/EP 03/10049

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L29/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, COMPENDEX

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 24839 A (ACRYMED ; GIBBINS BRUCE L (US); HOPMAN LANCE D (US)) 12. April 2001 (2001-04-12) Seite 14, Zeile 17 - Zeile 36 Seite 16, Zeile 120 Seite 19, Zeile 34 - Seite 21, Zeile 6 Ansprüche 1, 4, 7-10, 14, 16-20; Beispiel 28	1-17
X	WO 01 43788 A (BARD INC C R) 21. Juni 2001 (2001-06-21) Seite 1, Zeile 10 - Seite 2, Zeile 2 Seite 10, Zeile 6 - Seite 12, Zeile 20 Seite 16, Zeile 2 - Zeile 4 Seite 17, Zeile 16 - Zeile 20 Seite 19, Zeile 20 - Seite 22, Zeile 6; Beispiel 14	1-17

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ganschow, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/10049

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 199 36 059 A (GUGGENBICHLER J PETER ;HIRSCH ANDREAS (DE)) 1. Februar 2001 (2001-02-01) das ganze Dokument ----	1-17
A	WO 94 04202 A (KRALL THEODOR ;GUGGENBICHLER J PETER (DE); GIRISCH MONIKA (DE)) 3. März 1994 (1994-03-03) Seite 3, Absatz 3 -Seite 5, Absatz 1 Ansprüche 1-4,14,15 -----	1-17
A	WO 98 31404 A (ST JUDE MEDICAL) 23. Juli 1998 (1998-07-23) Seite 6, Zeile 4 -Seite 7, Zeile 20 Seite 8, Zeile 23 -Seite 9, Zeile 11 Seite 10, Zeile 13 - Zeile 24 Ansprüche 1,8 -----	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/10049

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0124839 A	12-04-2001	AU 7989100 A EP 1216065 A1 WO 0124839 A1 US 6605751 B1	10-05-2001 26-06-2002 12-04-2001 12-08-2003
WO 0143788 A	21-06-2001	AU 4508801 A CA 2394214 A1 CN 1434729 T EP 1265650 A2 JP 2003529630 T WO 0143788 A2 US 2003049300 A1	25-06-2001 21-06-2001 06-08-2003 18-12-2002 07-10-2003 21-06-2001 13-03-2003
DE 19936059 A	01-02-2001	DE 19936059 A1 AU 6685900 A CA 2380490 A1 WO 0109229 A1 EP 1210386 A1 JP 2003506511 T US 2003049295 A1	01-02-2001 19-02-2001 08-02-2001 08-02-2001 05-06-2002 18-02-2003 13-03-2003
WO 9404202 A	03-03-1994	DE 4226810 C1 AT 162726 T AU 4697693 A WO 9404202 A1 DE 59308081 D1 EP 0655002 A1 US 5516480 A	27-01-1994 15-02-1998 15-03-1994 03-03-1994 05-03-1998 31-05-1995 14-05-1996
WO 9831404 A	23-07-1998	US 6013106 A AU 5924298 A BR 9807290 A EP 1023089 A1 WO 9831404 A1 ZA 9800497 A	11-01-2000 07-08-1998 21-03-2000 02-08-2000 23-07-1998 23-07-1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.